

PETER KLEINEBUDDE

## Pharmazeutische Pellets – Herstellung, Eigenschaften und Anwendung

### Einleitung

Der Begriff *Pellets* wird in vielen Industriebereichen verwendet. Neben der Pharmazie gibt es Pellets zum Beispiel in den Bereichen Futtermittel, Lebensmittel, Düngemittel, Kunststoffe, Bergbau, Chemie und Energiewirtschaft. Je nach Einsatzgebiet werden unterschiedliche Eigenschaften und Anforderungen mit Pellets verbunden. In Eisenhütten wird Feinerzkonzentrat oder feinkörniges Eisenerz unter Zusatz von Wasser und Bindemittel auf Pelletiertellern oder in Pelletiertrommeln zu Kugeln gerollt. Die eigentliche Festigkeit erhalten die Pellets während des nachfolgenden Brennvorgangs. Einsatz finden Pellets im Hochofen oder in Direktreduktionsaggregaten, als Kühl- und Frischmittel im Elektroofen oder Konverter. Presstabletten aus Uranoxid oder Uran-Plutonium-Mischoxid zur Befüllung der Brennstäbe für Druckwasser- und Siedewasserreaktoren werden ebenfalls als Pellets bezeichnet. In den letzten Jahren sind Stroh- und Holzpellets besonders häufig erwähnt. Holzpellets sind zylindrische Stücke mit einem Durchmesser von 6 bis 8 mm und einer Länge von 10 bis 30 mm, die ausschließlich aus trockenem, naturbelassenem Restholz ohne chemische Zusätze unter hohem Druck gepresst werden. Zur Herstellung von Strohpellets wird ein konditioniertes Strohgemenge in einen Extruder gegeben. Hier wird unter Anwendung hohen Drucks das Pellet „gepresst“. Die standardisierten Ausmaße betragen: Durchmesser 8 mm, Länge ca. 15 mm. Allen Pellets ist eigen, dass sie eine kugelige oder zylindrische Form aufweisen. Deutliche Unterschiede gibt es hinsichtlich der Größe und der Festigkeit in den einzelnen Bereichen.

*Pharmazeutische Pellets* sind isometrische Agglomerate von Pulverpartikeln von annähernd kugelig oder zylindrischer Form, mittleren Durchmessern von 0,2 bis 2 mm und enger Teilchengrößenverteilung. Typischerweise ist die Oberfläche der Pellets glatt und wenig porös.

Nach dem inneren Aufbau werden heterogene und homogene Pellets unterschieden. Heterogene Pellets enthalten eine Kernregion und mindestens eine anders zusammengesetzte Mantelregion. Homogene Pellets sind einheitlich aufgebaut ohne erkennbare Kernregion. Hiermit werden makroskopische Unterschiede beschrieben; in mikroskopischer Sicht sind Pellets – wie andere aus grob dispersen Partikeln aufgebaute Arzneiformen – heterogen.

Durch ihre Größe grenzen sie sich von anderen partikulären Arzneiformen ab. Kleinere Agglomerate zählen zu den Mikropartikeln, größere üblicherweise zu den Tabletten. Durch ihre definierte Form und die enge Teilchengrößenverteilung grenzen sie sich gegenüber den herkömmlichen Granulaten ab. Die Übergänge zwischen Granulaten und deren Sonderform Pellet sind allerdings fließend; für beide werden auch ähnliche Herstellungsverfahren eingesetzt. Häufig werden Pellets mit Überzügen versehen, die das Freisetzungsprofil des Arzneistoffs beeinflussen. Hier weisen Pellets Vorteile gegenüber den

herkömmlichen Granulaten auf: Die kleinere spezifische (äußere) Oberfläche erfordert weniger Filmbildner und die engere Teilchengrößenverteilung vereinfacht den Überzugprozess und verbessert die Reproduzierbarkeit des Freisetzungsprofils. Die Verwendung von Pellets ist immer dann sinnvoll, wenn ein vorgesehenes Freisetzungsprinzip an den intakten Formkörper gebunden ist. Aus diesem Grund werden Pellets häufig bei magensaftresistenten und retardierten Präparaten eingesetzt.

Nach peroraler Gabe passieren Arzneiformen den Magen-Darm-Trakt (Gastro-Intestinaltrakt, GI-Trakt). Während dieser Zeit können vorhandene Arzneistoffe freigesetzt und in den Körper aufgenommen werden. Für einzelne Abschnitte des GI-Traktes sind Angaben über die Passage- oder Transitzeiten beschrieben. Die Gesamttransitzeit hängt sowohl von den physiologischen und pathophysiologischen Verhältnissen beim Patienten ab als auch von den Eigenschaften der Arzneiform und der in ihr enthaltenen Arzneistoffe. Während die Transitzeiten im Dünndarm unabhängig von der Arzneiform mit ca. drei  $\pm$  einer Stunde verhältnismäßig einheitlich sind, gilt dies nicht für die Verweildauer im Magen oder im Dickdarm. Im Dickdarm verbleiben die Reste der applizierten Arzneiformen über einen Zeitraum von ca. 24 Stunden, wobei auch eine erheblich längere Verweildauer möglich ist.

Nach oraler Gabe gelangen feste Arzneiformen rasch in den Magen. Der Weitertransport aus dem Magen ist von vielen Faktoren abhängig, darunter dem Füllzustand des Magens sowie der Größe und der Dichte des zu transportierenden Formkörpers. Im gefüllten Zustand („nach dem Essen“) können grundsätzlich nur Partikel mit Durchmessern unter 2 bis 3 mm zusammen mit dem Speisebrei den Magenausgang (*Pylorus*) passieren. Je kalorienreicher die Nahrung ist, desto langsamer wird der Speisebrei aus dem Magen entfernt. Somit verbleiben große Formkörper gänzlich im gefüllten Magen, während kleine Formkörper den Magen kontinuierlich verlassen. Im Nüchternzustand („vor dem Essen“) durchläuft die Magenperistaltik mehrere Phasen. In einer der Phasen werden hier unverdaubare Partikel durch heftige Kontraktionen aus dem Magen entfernt. Nur in dieser Phase können größere Partikel den Magen verlassen. In allen anderen Phasen ist der *Pylorus* nahezu geschlossen und lässt, wie im gefüllten Zustand, nur kleinere Partikel passieren. Dadurch kann es für größere Formkörper zu stark schwankenden Transitzeiten im Magen kommen, während kleinere Formkörper den Magen gleichmäßiger verlassen. Das ist von großer Bedeutung, da viele Arzneistoffe erst nach der Magenpassage freigesetzt werden sollen oder erst im Dünndarm in nennenswertem Ausmaß absorbiert werden. Starke Schwankungen in der Magenpassagezeit führen in diesen Fällen zu unerwünscht großen Streuungen in der Pharmakokinetik und in der Pharmakodynamik der Arzneistoffe. Die dargestellten Zusammenhänge führen zur Unterteilung von festen in monolithische und multipartikuläre Arzneiformen. Multipartikuläre Arzneiformen liegen in Form von Partikeln kleiner als 2 mm vor oder zerfallen kurz nach der Einnahme in Partikel dieser Größe. Monolithische Arzneiformen sind nach Einnahme wenigstens bis zum Verlassen des Magens größer als 2 mm. Aus unterschiedlichen Gründen (z. B. Dosis, Handhabung) kann nicht ein einzelnes kleines Partikel appliziert werden. Die Einzeldosis muss daher auf viele Partikel aufgeteilt werden. Die multipartikulären Arzneiformen werden im Englischen als *Multiple Unit Dosage Forms* (MUDF) bezeichnet, die monolithischen als *Single Unit Dosage Forms* (SUDF).

Die Zugehörigkeit zu der Gruppe der multipartikulären oder monolithischen Arzneiformen ist nicht immer offensichtlich. Eine Tablette kann zu den multipartikulären Arzneiformen gezählt werden, wenn sie kurz nach der Einnahme zerfällt, wie es bei schnell freisetzenden Tabletten der Fall ist. Bei magensaftresistenten Tabletten oder Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreigabe ist das Funktionsprinzip häufig an den intakten Formkörper gebunden, z. B., weil ein Überzug unversehrt bleiben muss. In diesem Fall stellen sie monolithische Arzneiformen dar. Kapseln, die mit Pellets gefüllt sind, gehören nur dann zu den multipartikulären Arzneiformen, wenn sich die Kapselhülle nach Applikation schnell genug auflöst. Wird die Kapsel selbst jedoch mit einem die Auflösung behindernden Überzug versehen, gehört sie zu den monolithischen Arzneiformen. Weit verbreitete multipartikuläre Arzneiformen sind Kapseln, die sich im Magen rasch auflösen und die mit Pulvern, Granulaten oder Pellets befüllt sind.

Wichtige Vorteile von multipartikulären Arzneiformen und damit auch von pharmazeutischen Pellets leiten sich aus ihrem Verhalten im GI-Trakt ab. Durch ihre Größe weisen sie gleichmäßigere Passagezeiten gegenüber monolithischen Arzneiformen auf. Das führt zu geringeren intra- und interindividuellen Streuungen pharmakokinetischer Zielgrößen.

Das Risiko des plötzlichen Versagens einer modifizierten Arzneistofffreisetzung ist bei multipartikulären Arzneiformen geringer. Bei hoch dosierten Retardpräparaten können Risse in einem retardierenden Überzug zu einem plötzlichen Freisetzen der gesamten Dosis führen (engl. *dose dumping*). Das kann für Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite bei monolithischen Arzneiformen zu unerwünschten Wirkungen führen. Durch die gleichmäßigere Verteilung von multipartikulären Arzneiformen im GI-Trakt ist das Risiko einer Irritation der Schleimhäute durch hohe lokale Konzentrationen herabgesetzt. Bei multipartikulären Arzneiformen können mehrere Partikelsorten gemischt werden. Dadurch können unverträgliche Arzneistoffe getrennt verarbeitet werden. Mischungen von Partikeln mit unterschiedlichen Freigabeeigenschaften erlauben die Realisierung von vorgegebenen Freisetzungprofilen.

Während sich die Vorteile multipartikulärer Arzneiformen hauptsächlich aus physiologischen und biopharmazeutischen Aspekten ergeben, resultieren deren Nachteile aus technologischen und praktischen Aspekten. Durch die kleine Partikelgröße weisen multipartikuläre Arzneiformen für dieselbe Dosis an Arzneistoff eine größere spezifische (äußere) Oberfläche auf als monolithische Arzneiformen. Deshalb ist eine Modifizierung der Freigabeeigenschaften schwieriger zu erreichen. Zum einen sind die Diffusionswege kürzer und zum anderen ist die Gesamtoberfläche pro Dosis größer. Aus diesem Grund wird beim Überziehen mehr Filmbildner pro Dosis benötigt, was auch zu einer Verlängerung der Prozesszeiten bei der Herstellung führt.

Zusätzlich ist bei gleicher Dosis und Rezeptur das Volumen einer monolithischen Arzneiform in der Regel kleiner als das einer multipartikulären Arzneiform. Eine Kapsel mit Pellets hat ein größeres Volumen und ist schwerer zu schlucken als eine entsprechende Tablette mit derselben Dosis. Das ist besonders bei hoch dosierten Wirkstoffen von Bedeutung. Inzwischen gibt es viele Ansätze, überzogene Pellets zu schnell zerfallenden Tabletten zu verarbeiten. Neben solchen zerfallenden Tabletten und in Kapseln abgefüllten Pellets können Pellets auch als solche gegeben werden oder in Einzelfällen einen Bestandteil von Suspensionen darstellen.

## Übersicht über das Herstellungsverfahren

Es gibt zahlreiche Herstellungsverfahren für pharmazeutische Pellets, unter denen das Beschichten von Starterkernen, das Direktpelletieren und das Extrudieren/Sphäronisieren eine besondere Bedeutung erlangt haben.

Das *Beschichten von Starterkernen* führt zu heterogenen Pellets. Der Starterkern besteht meistens aus einem so genannten *Nonpareille*, das aus einer Zucker-Stärke-Mischung besteht. Seltener werden alternativ Wirkstoffkristalle oder andere Substanzen wie feste Säuren (z. B. Weinsäure) als Starterkern eingesetzt. Der Wirkstoff kann aus einer Lösung oder Suspension unter Zuhilfenahme von Bindemitteln auf den Kern aufgetragen werden. Viele Geräte, wie Pelletierteller, Wirbelschichtgeräte oder Rotor-Wirbelschichtanlagen, stehen für die Beschichtung zur Verfügung. Wegen der großen Verbreitung der Geräte und der einfachen Technologie werden viele Pellets auf diesem Wege hergestellt.

Beim *Direktpelletieren* werden die pulverförmigen Ausgangsmaterialien in einem Gerät (Schnellmischer oder Rotor-Wirbelschichtanlage) zu runden Pellets verarbeitet. Es wird zwischen der Feuchtgranulierung und der Schmelzgranulierung unterschieden. Die erzeugten homogenen Pellets sind ideal rund, weisen aber eine verhältnismäßig breite Teilchengrößenverteilung auf. Diese Verfahren sind noch in der Entwicklung und werden in der Praxis selten eingesetzt.

Wie beim Direktpelletieren können auch beim *Extrudieren* zwei Verfahren differenziert werden: *Feucht-* und *Schmelzextrudieren*. Es entstehen ebenfalls homogene Pellets; sie können kugel-, stäbchen- oder hantelförmig sein, während die Teilchengrößenverteilung eher eng ist. Die Pelletherstellung mittels Extrudieren/Sphäronisieren gehört zu den (semi-)kontinuierlichen Herstellungsverfahren. Es sind Arzneistoffbeladungen von bis zu 95 Prozent möglich.

Extrudieren ist die Anwendung von Druck auf eine Masse, bis diese durch Öffnungen definierter Größe fließt. Zwei Dimensionen des entstehenden Agglomerates sind definiert, nur die Länge ist variabel. Zur Herstellung pharmazeutischer Pellets werden zylindrische Presskanäle als Öffnungen eingesetzt. Die Anzahl der Presskanäle variiert nach Bauart des Extruders von einem bis zu mehreren Tausend. Gemäß der Definition muss die Masse verformbar sein, um durch die Öffnungen fließen zu können. Diese Verformbarkeit erhält sie durch eine Mischung aus flüssigen und festen Bestandteilen; sie ist mehrphasig. Beim *Feuchtextrudieren* wird ein bei Raumtemperatur flüssiges Medium, meistens Wasser, verwendet. Zur Verfestigung des Extrudats wird der flüssige Anteil in der Regel in einem späteren Trocknungsschritt entfernt. Beim *Schmelzextrudieren* besteht der flüssige Anteil aus einer schmelzbaren Substanz. Es wird bei einer Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes extrudiert; die Verfestigung wird durch anschließendes Abkühlen erreicht, wobei der flüssige Anteil erstarrt. Die Extrudatstränge können zu zylindrischen Pellets geschnitten werden oder in einem Folgeschritt gerundet werden. Beim *Sphäronisieren* (= Runden) wird das Extrudat vor dem Verfestigen auf einer schnell rotierenden Platte in kurze Zylinderstücke gebrochen. Diese runden auf Grund ihrer plastischen Verformbarkeit idealerweise zu Kugeln aus.

Zum Extrudieren im pharmazeutischen Bereich stehen eine Reihe unterschiedlicher Maschinentypen zur Verfügung: Kolben-, Lochmantel- und Schneckenextruder. Schneckenextruder sind nach dem Transportmechanismus für das Gut benannt. Eine oder zwei Schnecken transportieren das zu extrudierende Material zu den Presskanälen. Drei Ab-

schnitte können bei den Schnecken unterschieden werden: die Einzugszone (ca. zehn bis 25 Prozent der Gesamtlänge), die Verdichtungszone (ca. 50 Prozent) und die Förderzone. Durchmesser und Verhältnis von Länge zu Durchmesser werden zur Charakterisierung der Schnecke benutzt. Einschneckenextruder sind einfacher aufgebaut und daher auch preiswerter als Zweisneckenextruder, weisen aber eine Reihe von Nachteilen auf. Zweisneckenextruder können gleichläufige oder gegenläufige Schnecken aufweisen. Gleichläufige Schnecken können überlappen, wodurch sie gegenseitig das Gut voneinander abstreifen können: sie arbeiten so selbstreinigend, mit hoher Mischwirkung und führen zu einer Zwangsförderung des Gutes. Zweisneckenextruder können teilgefüllt („unterfütert“) betrieben werden, was eine Entkopplung der beiden Größen Durchsatz und Druck bedeutet. Weiterhin muss unterschieden werden zwischen einem axialen und einem radialen Austrag des Gutes aus dem Extruder. Beim radialen Austrag wird das Gut weniger stark komprimiert als beim axialen Austrag.

Während des Extrudierens werden für ein Produkt die Einstellungen der Größen Pulverdosierrate, Flüssigkeitsdosierrate und Schneckendrehzahl des Extruders konstant gehalten. *Quasistationäre Bedingungen* beim Extrudieren liegen vor, wenn sich durch konstanten Zu- und Abfluss des Materials ein Fließgleichgewicht einstellt und wichtige Größen wie Leistung und Druck bis auf unvermeidliche Schwankungen konstante Werte annehmen. Dann kann kontinuierlich ein Extrudat produziert werden.

## Der geregelte Zweisneckenextruder

Als wichtige technologische Anforderungen an Pellets gelten:

- enge und reproduzierbare Größenverteilung,
- kugelige Form und glatte Oberflächen,
- mechanische Stabilität,
- definierte Freisetzungseigenschaften sowie
- konstante Schüttdichte.

Pellets mit den gewünschten Eigenschaften entstehen nur bei Einhaltung vieler Voraussetzungen. Die einzelnen Verfahrensschritte Mischen, Feuchtextrudieren, Runden und Trocknen müssen aufeinander abgestimmt sein.<sup>1</sup> Ein Wechsel des Extrudertyps oder der Rundungsmaschine kann zu veränderten Eigenschaften führen.<sup>2</sup> Die Größe der Pellets wird hauptsächlich durch den Durchmesser der Öffnungen beim Extrudieren bestimmt. Bei gegebenen Maschinen und Verfahrensbedingungen hängt die erzielbare Form für eine geeignete Pulvermischung wesentlich von der zugesetzten Flüssigkeitsmenge ab.<sup>3</sup> Eine zu geringe Flüssigkeitsmenge führt zu stäbchen- oder hantelförmigen Produkten nach dem Runden. Überfeuchtete Pulvermischungen ergeben beim Runden ein unkontrollierbares Wachstum zu sehr großen Partikeln. Nur eine optimale Flüssigkeitsmenge ergibt kugelförmige Pellets der gewünschten Größenverteilung. Die optimale Flüssigkeitsmenge ist in einem hohen Maß von der Zusammensetzung der Pulvermischung abhängig.<sup>4</sup> Jede Än-

<sup>1</sup> Vgl. Schmidt und Kleinebudde (1999).

<sup>2</sup> Vgl. Schmidt und Kleinebudde (1998).

<sup>3</sup> Vgl. Kleinebudde (1995).

<sup>4</sup> Vgl. Kleinebudde *et al.* (1994) sowie Kleinebudde (1995).

derung der Zusammensetzung, z. B. zur Modifizierung des Freisetzungsprofils oder zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, erfordert eine erneute Bestimmung des Feuchteoptimums. Dadurch wird die Entwicklung einer Pelletrezeptur verhältnismäßig aufwändig.

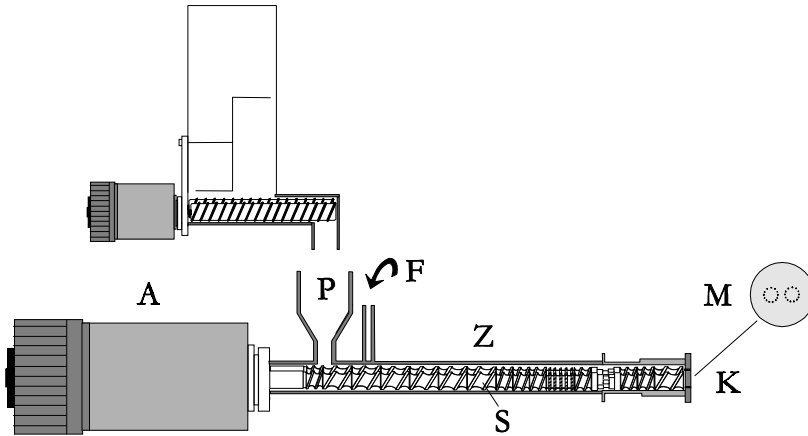


Abb. 1: Schema eines Zweisechneckenextruders: Antrieb (A), Zylinder (Z), Schnecken (S), Kopf (K), Matrice (M), Pulverzufuhr (P) und Flüssigkeitszufuhr (F).

In eigenen Arbeiten wurden vorwiegend Zweisechneckenextruder zum Feuchtextrodieren eingesetzt (Abb. 1). Die aufwändige Optimierung nach jeder Änderung in der Zusammensetzung der Pulvermischung kann erheblich vereinfacht werden durch Einführung einer Prozessregelung. Als Regelgröße kommt die Stromaufnahme des Antriebs, die Leistungsaufnahme<sup>5</sup> oder das Drehmoment der Schnecken in Betracht. Es wurde bei gegebener Pulverdosierrate und Schneckendrehzahl eine Leistung gefunden, bei der unabhängig von der Pulverzusammensetzung für alle geeigneten Rezepturen kugelförmige Pellets entstanden. Eine zu hohe Leistung zeigt eine Unterfeuchtung an, eine zu niedrige Leistung eine Überfeuchtung. Wenn die Flüssigkeitsdosierrate nicht fest eingestellt wird, sondern als Stellgröße verwendet wird, kann die Leistung konstant gehalten werden. Unabhängig von der Rezeptur wird die Feuchte beim Extrudieren so geregelt, dass kugelförmige Pellets entstehen. Wenn keine kugelförmigen Pellets entstehen, so führt eine zusätzliche Änderung der Feuchte zu keinem besseren Ergebnis: Die Rezeptur ist nicht zur Herstellung kugelförmiger Pellets geeignet. Durch den geregelten Extruder lassen sich also schnell geeignete Rezepturen identifizieren und deren optimale Feuchte bestimmen, kleinere Schwankungen in der Qualität der Ausgangsmaterialien automatisch kompensieren und damit eine besser reproduzierbare Qualität der Pellets sicherstellen. Damit ergibt sich für die Herstellung ein robuster Prozess, der nicht sensitiv auf Schwankungen der Qualität der Ausgangsmaterialien reagiert.

<sup>5</sup> Vgl. Kleinebudde *et al.* (1994) sowie Kleinebudde (1995).

## Mikrokristalline Cellulose

Bei weitem nicht alle Rezepturen eignen sich zum Extrudieren/Sphäronisieren. Beim Feuchtextrudieren ist der Zusatz eines Extrudier- und Rundungshilfsstoffs unverzichtbar. Eine besondere Rolle kommt dabei der mikrokristallinen Cellulose (MCC) zu. Sie zeichnet sich durch einzigartige Eigenschaften aus, die die Pelletbildung begünstigen: Sie bindet die Granulierflüssigkeit beim Extrudieren und führt zu einer Plastifizierung der gesamten feuchten Mischung, so dass diese extrudierbar wird. Beim Runden verleiht MCC den Extrudaten die notwendige Sprödigkeit, um in kurze Zylinderstücke zu brechen. Gleichzeitig besitzen die Zylinderbruchstücke eine hinreichende Verformbarkeit, um durch Kollisionen untereinander, mit der Riffelscheibe und der Wand der Rundungsmaschine zu Pellets auszurunden. Daher ist MCC in den meisten Pelletformulierungen enthalten. Der zugesetzte Anteil an MCC wirkt sich auf die Pelleteigenschaften stark aus. Für viele Arzneistoffe werden Anteile von fünf bis 20 Prozent MCC zur Pelletherstellung benötigt. Ein geringer Zusatz an MCC ist besonders für hoch dosierte Arzneistoffe wünschenswert. Es ist allerdings auch möglich, Pellets mit größeren Anteilen an MCC (bis zu 100 Prozent) herzustellen. Pellets aus reiner MCC können beispielsweise als Starterkerne für andere Pelletierverfahren eingesetzt werden. Als Granulierflüssigkeit wird in den meisten Fällen Wasser verwendet.

Der strukturelle Aufbau der MCC sowie die Wechselwirkung mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten sind für die Pelletherstellung von großer Bedeutung. MCC wird aus natürlicher Cellulose gewonnen, die eine komplex aufgebaute Faserstruktur besitzt. Cellulose kommt als Baumwolle und Flachs nahezu rein vor und ist im Holz zu etwa 50 Prozent vorhanden. Aus Holz gewonnene Cellulose wird Zellstoff genannt. Auf molekularem Niveau stellt Cellulose ein Homopolymer aus  $\beta$ -1,4-verknüpfter Polyanhydroglucopyranose dar. Cellulose ist ein polydisperses Polymer und weist je nach Herkunft durchschnittliche Polymerisationsgrade (DP) von 1.000 bis 15.000 auf. Die Hydroxylgruppen der Cellulose bilden intra- und intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen aus. Die Fähigkeit zur Ausbildung intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen ist einerseits die Ursache für die hohe Kristallisationstendenz der Cellulosemoleküle, die wiederum zu den fibrillären und faserigen Strukturen der Cellulose führt. Eine Elementarfibrille der Cellulose besteht aus einander abwechselnden kristallinen Bereichen von kolloidaler Größenordnung, den Kristalliten, und nicht kristallinen Bereichen, die parakristallin oder amorph sein können. Die Elementarfibrillen von 2 bis 4 nm Dicke und mehreren 100 nm Länge lagern sich weiter zu Makrofibrillen zusammen. Der Kristallinitätsindex (KI) von Cellulose ist von ihrer Herkunft abhängig: der KI von Cellulose aus Baumwollsamenhaaren ist ca. 0,7, der von Cellulose aus Holz ca. 0,6; einige Algen, z. B. *Valonia ventricosa*, liefern hoch kristalline Cellulose mit einem KI von 0,94. Die  $\beta$ -1,4-glykosidische Bindung ist vor allem anfällig gegen hydrolytische Angriffe. Die heterogene Hydrolyse von Cellulosefasern mit verdünnten Mineralsäuren erfolgt bevorzugt an den amorphen Bereichen. Die Reaktionsgeschwindigkeit verlangsamt sich stark bei Erreichen des Grenzpolymerisationsgrades DPL. Dieser entspricht annähernd dem Polymerisationsgrad der kristallinen Bereiche. Durch die Säurehydrolyse bis zum DPL wird die Kettenlänge entsprechend verringert, die Masse nimmt um ca. zehn Prozent ab und der KI steigt etwas an. Ein KI von 1 wird nicht erreicht, da auch die kristallinen Bereiche hydrolytisch angegriffen werden,

bevor der amorphe Bereich vollständig hydrolysiert ist. Der DPL ist für Cellulose aus Baumwollsamenhaaren ca. 300, für solche aus Holz ca. 100 bis 200.

Zur Herstellung fester Arzneiformen werden zwei Produkte aus Cellulose verwendet: MCC und Cellulosepulver. Beide werden aus Zellstoff hergestellt. MCC entsteht durch eine partielle Hydrolyse von Zellstoff. Die entstandene kolloidale Suspension wird geschert, gereinigt und sprühgetrocknet. Die Größe und die Verteilung der entstehenden Pulverpartikel werden durch die Sprüh- und Trocknungsbedingungen eingestellt. Es werden Typen mit mittleren Korngrößen von 20 bis 200  $\mu\text{m}$  vertrieben. Jedes Pulverpartikel besteht aus einem porösen Gerüst aus Büscheln kolloidaler Mikrokristalle. Die DP-Werte für MCC liegen im Bereich von 220 bis 300 und damit in der Größenordnung der DPL-Werte, der KI liegt bei ca. 0,7. Cellulosepulver wird aus Zellstoff durch mechanische Zerkleinerung gewonnen. Es weist einen DP-Wert von ca. 1.000 bis 1.250 und einen KI von 0,2 bis 0,4 auf. Jedes Partikel enthält somit mehrere kristalline und amorphe Bereiche.

Auf Grund der teilkristallinen Struktur ist MCC in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlöslich. Es gibt aber Möglichkeiten der Wechselwirkung zwischen Wasser und MCC. Wasser kann nicht nur an der Oberfläche der Einzelpartikel adsorbiert werden, sondern auch im Inneren, aber nur in den amorphen und nicht in den kristallinen Bereichen. Größere Mengen Wasser können auch als Flüssigkeitsbrücken zwischen den Kristalliten oder Mikrofasern gebunden werden. Dieses Wasser ist rein physikalisch gebunden und lässt sich mit einer Kinetik nullter Ordnung beim Trocknen entfernen. Fielden *et al.* (1988) bezeichnen MCC daher als „molekularen Schwamm“, der in der Lage ist, eine große Menge Wasser zu binden, das leicht durch Trocknen entfernt werden kann. Es sind zahlreiche Methoden entwickelt worden, um das Wasserbindevermögen zu beschreiben. Im Vergleich zur MCC besitzt Pulvercellulose auf Grund ihres geringeren KI ein noch größeres Wasserbindevermögen. Wenn feuchte Cellulose getrocknet wird, kommt es zu einer so genannten Hornifizierung.<sup>6</sup> Hierbei verschmelzen die Fibrillen an den Oberflächen durch Wasserstoffbrückenbindungen. Die weniger geordneten, in den Oberflächenschichten der Fibrillen liegenden Moleküle quellen im wässrigen Zustand stark und neigen beim Entwässern zu einer Art Reißverschlussreaktion unter Ausbildung von Nebenvaleanzbindungen; dadurch wird eine Verbindung der Oberflächen bewirkt. AutohäSION ist die gegenseitige Diffusion freier Polymerkettenenden an Partikeloberflächen hochmolekularer Polymere unter Ausbildung einer festen Verbindung der Oberflächen.<sup>7</sup> Sie ist ein bekanntes Phänomen in der Farben-, Klebstoff- und Kunststoffindustrie. AutohäSION wird häufig beim Trocknen von Partikeldispersionen beobachtet. Die treibende Kraft für die Fest-Fest-Diffusion der Polymerkettenenden ist der Kapillardruck der flüssigen Dispersion. Niedermolekulare Polymere zeigen eine schnellere AutohäSION, höhermolekulare Polymere führen zu festeren Bindungen. Lineare Polymere zeigen aus sterischen Gründen eine stärkere AutohäSION als verzweigte; ein hoher KI erniedrigt den Grad der AutohäSION. Andererseits kann Kristallinität auch förderlich sein, da sich viele Polymerkettenenden gleichzeitig auf Grund ihrer Ausrichtung an der Diffusion beteiligen können. Der Einfluss von Wasser auf die AutohäSION wird über seinen Weichmachereffekt erklärt: Durch Wasser wird die Diffusion der Polymere erleichtert. Beim Entfernen des Wassers wird die Viskosität wieder erhöht und die Polymerketten werden in ihren Positionen fixiert. Bei genügend hoher

---

<sup>6</sup> Vgl. Krässig (1985).

<sup>7</sup> Vgl. Millili *et al.* (1990).



Oberflächenspannung steigt beim Entfernen der Flüssigkeit der Kapillardruck stark an, was zu einem Kollaps der Hohlräume und einem engeren Kontakt der Polymerketten führt. Füllmittel, die selbst keine zur Autohäsion fähigen Polymere sind, behindern den Kontakt zwischen den Polymerpartikeloberflächen. Bei einer erneuten Befeuchtung der getrockneten Pellets kann das Wasser nicht die entstandenen Nebenvalenzbindungen zwischen den Mikrokristallen lösen. Das Wasser dringt in die Pellets ein und hydratisiert die vorhandenen amorphen Bereiche, was zu einer Erweichung führt, aber die entstandene Matrix nicht wieder abbaut.

Seit der Einführung von Pellets, die durch Extrudieren/Sphäronisieren hergestellt werden, zu Beginn der 1970er Jahre wird MCC als Hilfsstoff verwendet. Die so hergestellten Pellets zeichnen sich durch einige Besonderheiten aus, die sich aus den beschriebenen Eigenschaften der MCC ergeben:

1. Die Pellets zerfallen nach der Anwendung nicht in die ursprünglichen Partikel, da die MCC nach dem Trocknen durch Hornifizierung bzw. Autohäsion zu einer Matrix verändert wird.
2. Die Freisetzung aus der intakten Matrix erfolgt nach einer so genannten Wurzel-Zeit-Kinetik. Dabei nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit auf Grund der zunehmenden Länge des Diffusionsweges aus der intakten Matrix mit zunehmender Zeit ab. Dadurch kommt es besonders für schlechter lösliche Arzneistoffe zu einer verlängerten Freisetzung, was in einigen Fällen erwünscht, bei anderen Anwendungen aber unerwünscht ist.
3. Je mehr MCC in der Rezeptur enthalten ist, desto mehr Wasser wird beim Pelletieren benötigt. Viele Arznei- und Hilfsstoffe können als Füllmittel angesehen werden, die weniger Wasser binden können als MCC. Die feuchten Pellets schrumpfen beim Trocknen.<sup>8</sup> Dieser Prozess verstärkt sich mit zunehmendem Anteil von Wasser. Je stärker sie schrumpfen, desto geringer ist die Porosität und desto höher ist die Festigkeit der getrockneten Pellets.<sup>9</sup>
4. Die Befeuchtung und Trocknung bei der Pelletherstellung verändern das Verdichtungsverhalten der MCC stark. Während pulverförmige MCC beim Tablettieren sehr feste Tabletten ergibt, lassen sich MCC-Pellets, wenn überhaupt, nur zu wenig festen Tabletten pressen.

Für die besondere Eignung von MCC als Extrudier- und Rundungshilfsstoff gibt es unterschiedliche Ansätze. Auf der Basis der Modellvorstellung der MCC als „molekularer Schwamm“ leitet sich das *Schwamm-Modell* ab.<sup>10</sup> Danach kann MCC große Mengen Wasser physikalisch immobilisieren. Wenn die feuchte Masse durch die Bohrungen im Extruder gepresst wird, tritt Wasser aus dem Extrudat aus und ermöglicht als Schmiermittel das Extrudieren. Nach dem Austritt sinkt der Druck auf das Extrudat, es nimmt das freie Wasser wieder auf und wird dadurch hinreichend spröde, um ein Brechen in kürzere Stücke zu erlauben. Bei den Kollisionen während des Rundens wird jeweils an diesen Stellen kurzzeitig Wasser an die Oberfläche gedrückt, was eine Verformung erleichtert. Das Schwamm-Modell erklärt viele experimentelle Befunde. Allerdings wird dadurch weder

---

<sup>8</sup> Vgl. Kleinebudde (1994).

<sup>9</sup> Vgl. Kleinebudde *et al.* (1999).

<sup>10</sup> Vgl. Ek und Newton (1998).

das Schrumpfen der Pellets beim Trocknen noch die fehlende Eignung der Pulvercellulose beim Extrudieren/Sphäronisieren plausibel beschrieben. Obwohl die Pulvercellulose der MCC chemisch ähnelt und noch mehr Wasser physikalisch immobilisiert als diese, ist sie wesentlich schlechter oder gar nicht zum Pelletieren geeignet.<sup>11</sup> Die Gründe dafür können im unterschiedlichen strukturellen Aufbau der Cellulosen liegen. Eine mögliche Erklärung bietet das *Kristallit-Gel-Modell*.<sup>12</sup> Danach werden die Pulverpartikel der MCC beim Extrudieren in kleinere Partikel und zumindest teilweise in kolloidale Einzelpartikel, die Kristallite, zerlegt. Mit steigender Scherbelastung im Extruder und zunehmender Feuchte wird die Dispergierung vollständiger. Die Scherung im Extruder bewirkt zwar eine Dispergierung der Pulverpartikel in Einzelpartikel, aber nicht den weitergehenden Abbau der Kristallite unter Abnahme der Kristallinität. Beim Extrudieren sind daher nicht die Eigenschaften der Pulverpartikel von MCC, sondern die der entstehenden kleineren Einzelpartikel entscheidend. Da in der Pulvercellulose mehrere Kristallite über Hauptvalenzbindungen zusammenhängen, lassen sie sich nicht in ähnlicher Weise dispergieren. Aus Pulvercellulose lässt sich nicht wie aus MCC ein Kristallit-Gel herstellen, weshalb sich die Pulvercellulose nicht als Extrudier- und Rundungshilfsstoff eignet. Die dispergierten MCC-Mikrokristalle bilden ein gequollenes, kolloidales Gelgerüst aus, das den Zusammenhalt der Extrudate bewirkt. Extrudate entstehen in einem weiten Feuchtebereich, aber nur in einem wesentlich engeren Feuchtebereich ist die entstandene Matrix gut plastisch verformbar; in diesem spezifischen Feuchtebereich entstehen beim Sphäronisieren kugelförmige Partikel mit einer engen Korngrößenverteilung. Der spezifische Feuchtebereich ist abhängig von den Eigenschaften des entstandenen Kristallit-Gels und den Bedingungen beim Sphäronisieren. Für die Gelbildung ist im Vergleich zu Gelen von Hydrokolloiden eine hohe Feststoffkonzentration an MCC erforderlich. Dadurch kommt ein günstiges Bruchverhalten der Extrudatstränge beim Runden zustande. Unter den gegebenen mechanischen Belastungen muss das vorhandene Gelgerüst der entstehenden Bruchstücke verformbar sein, ohne seine Kohärenz zu verlieren. Wenn dem gut verformbaren Gelgerüst beim Trocknen Flüssigkeit entzogen wird, kollabiert die Matrix. Bei fortschreitender Trocknung wird die Verformbarkeit geringer, aber gleichzeitig nimmt der Kapillardruck auf Grund der abnehmenden Kapillarradien zu: Dadurch schrumpfen die Pellets und es entstehen kleine Partikel niedriger Porosität. Mit dem Modell des Kristallit-Gels gibt es eine rationale Grundlage für den leistungsgeregelten Extruder. Mit dem Extruder ist es möglich, die geeignete Masse an Flüssigkeit zu dosieren, die zu der erforderlichen Konzentration des Gelbildners des Kristallit-Gels führt. Dabei werden die zusätzlichen Einflüsse anderer Rezepturkomponenten kompensiert. Die Unterschiede in der benötigten Feuchte zur Herstellung kugelförmiger Pellets für einzelne Extrudertypen können ebenfalls erklärt werden.<sup>13</sup> Stärker scherende Extruder, die ein feineres Gel mit höherem Wasserbindevermögen produzieren, führen zu einer höheren benötigten Feuchte im Vergleich zu weniger scherenden Extrudern. Nach dem Schwamm-Modell sollte kein Einfluss auf die Feuchte, eher eine Abnahme der benötigten Feuchte zu beobachten sein. Das Kristallit-Gel-Mo-

---

<sup>11</sup> Vgl. El Saleh *et al.* (2000).

<sup>12</sup> Vgl. Kleinebudde (1997).

<sup>13</sup> Vgl. Schmidt und Kleinebudde (1998).

dell kann viele experimentelle Befunde plausibel beschreiben und wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert.<sup>14</sup>

## Alternativen zu MCC für schnell zerfallende Pellets

Der fehlende Zerfall und die damit verbundene langsame Freisetzung für schlecht lösliche Arzneistoffe können bei einigen Anwendungen nachteilig sein. Daher wurden Ansätze zur Herstellung schnell zerfallender Pellets getestet. Eine Möglichkeit besteht im Zusatz von so genannten Zerfallhilfsmitteln, die in der Tablettentechnologie eingesetzt werden. Die begrenzt quellbaren hydrophilen Polymere können unter Quellung eine große Flüssigkeitsmenge aufnehmen und durch den dabei entstehenden Quelldruck das Gefüge in einer Tablette zerstören. Der Zusatz solcher Zerfallhilfsmittel erweist sich beim Extrudieren/Sphäronisieren als nicht geeignet. Während der Herstellung ist so viel Wasser vorhanden, dass die Zerfallhilfsmittel voll ausgequollen sind. Beim Trocknen schrumpfen mit der MCC-Matrix auch die Zerfallhilfsmittel. Bei einer Wiederbefeuchtung kommt es zwar zur Wasseraufnahme und zur Quellung; allerdings quillt die gesamte Matrix. Dadurch entstehen in ihr keine Spannungen, die zum Zerfall führen. Eine solche Inaktivierung durch Anwendung hoher Feuchten ist bei anderen Verfahren bekannt. Wenn man während der Pelletherstellung anstelle von Wasser eine Mischung aus Wasser und einem geeigneten Alkohol einsetzt, in dem das Zerfallhilfsmittel nicht quillt, so kann bei bestimmten Zerfallhilfsmitteln ein Zerfall der Pellets bei der Anwendung erreicht werden.<sup>15</sup> Allerdings werden bei Verwendung dieser Granulierflüssigkeiten nur wenig feste Pellets erzielt.

Eine andere Möglichkeit, schnell zerfallende und schnell freisetzende Pellets herzustellen, bietet sich durch die Suche nach alternativen Extrudier- und Rundungshilfsstoffen. In vielen Ansätzen ist die MCC nicht vollständig ersetzt worden. Es reichen aber fünf bis zehn Prozent MCC aus, um die negativen Eigenschaften bezüglich Zerfall und Freisetzung zu erhalten. Somit ist ein vollständiger Ersatz der MCC erforderlich. Viele Hydrokolloidbildner lassen sich zwar gut extrudieren, aber die rheologischen Eigenschaften der Extrudate sind für eine Rundung nicht geeignet. Die Extrudate brechen weder in kurze Stücke, noch lassen sie sich hinreichend plastisch verformen. Auch der Einsatz zahlreicher anderer Stoffe wurde getestet. Für spezielle Anwendungen lässt sich MCC beispielsweise durch Kaolin, wachsartige Materialien, Mischungen aus Bariumsulfat, Glycerolmonostearat und Lactose ersetzen. Es fehlt allerdings die breite Einsetzbarkeit von MCC. In eigenen Arbeiten mit anderen Biopolymeren haben sich quellbare, aber wasserunlösliche Polymere als geeignete Alternativen zu MCC herausgestellt. Bei den Pektinen eignen sich wasserunlösliche Sorten besonders zur Herstellung schnell zerfallender Pellets durch Feuchtextrudieren/Sphäronisieren.<sup>16</sup> Die Wasserunlöslichkeit kann durch einen niedrigen Substitutionsgrad an Methylgruppen oder durch eine Zugabe von Kationen zu besser löslichen Typen bewirkt werden.<sup>17</sup> Auch aus der Gruppe der Carrageene eignet sich nur das am wenigsten wasserlösliche  $\kappa$ -Carrageen zur Herstellung pharmazeutischer Pellets.<sup>18</sup> Ähnlich wie MCC lassen sich mit vielen Arznei- und Hilfsstoffen qualitativ hochwertige Pellets

<sup>14</sup> Vgl. Heng und Koo (2001), Luukkonen *et al.* (2001), Suzuki *et al.* (2001a) sowie (2001b).

<sup>15</sup> Vgl. Schröder und Kleinebudde (1995).

<sup>16</sup> Vgl. Tho *et al.* (2003).

<sup>17</sup> Vgl. Tho *et al.* (2001).

<sup>18</sup> Vgl. Bornhöft *et al.* (im Druck).

herstellen. Somit stehen inzwischen Alternativen zu MCC zur Verfügung, die das Anwendungsspektrum deutlich erweitern.

## Anwendungen

Auf Grund der biopharmazeutischen Vorteile bieten sich Pellets als multipartikuläre Arzneiformen an, wenn das Freisetzungsprofil an den intakten Formkörper gebunden ist. Für eine schnelle Freisetzung lassen sich immer Tabletten herstellen, die kurz nach Einnahme schnell zerfallen. In diesen Fällen bieten Pellets keine Vorteile und sind auf Grund der aufwändigeren Herstellung nicht sinnvoll. Die meisten magensaftresistenten Arzneiformen oder Retardarzneiformen ergeben nur dann das gewünschte Freisetzungsprofil, wenn die Arzneiform wie Tablette oder Kapsel intakt bleibt. Beispielsweise sorgen Überzüge mit Polymeren für das gewünschte Freisetzungsverhalten. Reißt ein solcher Überzug, wird der Arzneistoff nicht wie gewünscht freigesetzt, was zu toxischen Effekten beim Patienten führen kann. Bei Arzneiformen mit funktionellen Überzügen weisen Pellets die oben dargestellten Vorzüge gegenüber monolithischen Arzneiformen auf.

Die Pellets werden üblicherweise in Kapseln abgefüllt. Die Kapselhülle löst sich nach der Einnahme schnell auf, so dass die Pellets als multipartikuläre Arzneiform vorliegen. Auch wenn Pellets zu schnell zerfallenden Tabletten verpresst werden, liegen sie kurz nach der Einnahme multipartikulär vor.

Neben der Anwendung als magensaftresistente Arznei- oder als Retardform spielt die Geschmackskaschierung von schlecht schmeckenden, insbesondere bitteren Arzneistoffen eine große Rolle. Besonders in der Pädiatrie ist dieser Aspekt von Bedeutung. In gelöster Form sind bittere Arzneistoffe deutlich zu schmecken, in fester Form nicht. Beispielsweise kann eine Tablette umhüllt werden, um den Geschmack zu kaschieren. Tabletten stellen in Abhängigkeit vom Lebensalter auf Grund der Schluckbarkeit keine kindgerechte Arzneiform dar. Für feste kindgerechte Arzneiformen gibt es eine Reihe von Anforderungen: Sie sollen klein dimensioniert sein, nur unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, eine Dosisadaptation erlauben, um verschiedene Alters- bzw. Entwicklungsstufen zu berücksichtigen, und sicher sowie bequem verabreicht werden.<sup>19</sup> Außerdem spielen Fragen der Geschmacksmaskierung, Stabilität und Bioverfügbarkeit eine wichtige Rolle. Pellets kommen als kindgerechte Arzneiform bevorzugt in Frage. Es ist möglich, alle gestellten Anforderungen zu erfüllen. Teilweise stellen Pellets Bestandteile von Suspensionen dar, die flüssig sind und leicht geschluckt werden können. Sie erlauben die Gabe von sonst schwer applizierbaren Stoffen wie einigen extrem bitteren Antibiotika.

Die Geschmackskaschierung von bitteren Arzneistoffen oder z. B. von Salz ist kein rein kosmetisches Problem. In der Dauertherapie von schwer erkrankten Kindern kann der Leidensdruck für sie und ihre Eltern durch die Verweigerung der Arzneimittel und häufig auch von Nahrung, in die die Arzneimittel eingerührt werden, groß sein. Eine geeignete kindgerechte Arzneiform stellt dabei einen wichtigen Fortschritt in der Arzneimitteltherapie dar. Für viele Arzneistoffe fehlen kindgerechte Arzneiformen. Das gilt insbesondere für die Therapie seltener Erkrankungen, wie beispielsweise bestimmter Stoffwechselerkrankungen. Durch Schmelzextrudieren und anschließendes Überziehen der zylindrischen Extrudate

---

<sup>19</sup> Vgl. Breitkreutz *et al.* (1999).

date konnte eine kindgerechte Arzneiform für Natriumbenzoat hergestellt werden.<sup>20</sup> Als viel versprechend erweist sich ein neuer Ansatz, bei dem Arzneistoffe durch Extrudieren unterhalb der Schmelztemperatur in eine Matrix aus Polymeren oder Lipiden eingebettet werden.

Somit ergeben sich neben den verfahrenstechnischen und materialwissenschaftlichen Fragestellungen auch Themen aus den geplanten Anwendungsgebieten für Pellets. Ihre Entwicklung, Herstellung und gezielte Modifizierung stellt ein interessantes Arbeitsgebiet im Bereich der festen Arzneiformen dar.

## Literatur

- BORNHÖFT, Martin, Markus THOMMES und Peter KLEINEBUDDE. „Preliminary assessment of  $\kappa$ -Carrageenan as alternative extrusion aid to microcrystalline cellulose“, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (im Druck).
- BREITKREUTZ, Jörg, Torsten WESSEL und Joachim BOOS. „Dosage forms for peroral drug administration to children“, *Pediatric and Perinatal Drug Therapy* 3 (1999), 25-33.
- BREITKREUTZ, Jörg, Martin BORNHÖFT, Florian WÖLL und Peter KLEINEBUDDE. „Pediatric drug formulations of sodium benzoate: I. Coated granules with a hydrophilic binder“, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (2003a), 247-253.
- BREITKREUTZ, Jörg, Firas EL-SALEH, Christian KIERA, Peter KLEINEBUDDE und Wolfgang WIDEY. „Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder“, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (2003b), 255-260.
- EK, Ragnar und John Michael NEWTON. „Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion and spheronization“, *Pharmaceutical Research* 15 (1998), 509-511.
- EL SALEH, Firas, Muhannad JUMAA, Issa HASSAN und Peter KLEINEBUDDE. „Influence of cellulose type on the properties of extruded pellets. Part II: Production and properties of pellets“, *S.T.P. Pharma Sciences* 10 (2000), 379-385.
- FIELDEN, K. E., John Michael NEWTON, P. O'BRIEN und Ray C. ROWE. „Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose“, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 40 (1988), 674-678.
- HENG, Paul, W. S. KOO und M. Y. OTILIA. „A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spheronization“, *Pharmaceutical Research* 18 (2001), 480-487.
- KLEINEBUDDE, Peter. „Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose. Part I: Shrinking properties“, *International Journal of Pharmaceutics* 109 (1994), 209-219.
- KLEINEBUDDE, Peter, Aud Jorunn SØLVBERG und Hans LINDNER. „The power-consumption-controlled extruder: a tool for pellet production“, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46 (1994), 542-546.
- KLEINEBUDDE, Peter. „Use of a power-consumption-controlled extruder in the development of pellet formulations“, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 84 (1995), 1259-1264.
- KLEINEBUDDE, Peter. „The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion and spheronization“, *Pharmaceutical Research* 14 (1997), 804-809.

<sup>20</sup> Vgl. Breitkreutz *et al.* (2003a) sowie Breitkreutz *et al.* (2003b).

- KLEINEBUDDE, Peter, Martin SCHRÖDER, Peter SCHULTZ, Bernd W. MÜLLER, Tor WAALER und Lena NYMO. „Importance of the fraction of microcrystalline cellulose and spheronization speed on the properties of extruded pellets made from binary mixtures“, *Pharmaceutical Development and Technology* 4 (1999), 397-404.
- KRÄSSIG, Hans A. „Cellulose: Struktur und Eigenschaften“, in: FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE (Hrsg.). *Schriftenreihe des Fonds der Chemischen Industrie*, Heft 24: *Cellulose*. Frankfurt am Main 1985.
- LUUKKONEN, Pirjo, Thad MALONEY, Jukka RANTANEN, Hannu PAULAPURO und Jouko YLIRUUSI. „Microcrystalline cellulose-water interaction – A novel approach using thermoporosimetry“, *Pharmaceutical Research* 18 (2001), 1562-1569.
- MILLILI G. P., R. J. WIGENT und Joseph B. SCHWARTZ. „Autohesion in pharmaceutical solids“, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16 (1990), 2383-2407.
- SCHMIDT, Christian und Peter KLEINEBUDDE. „Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press. Part II: Influence of process variables“, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 45 (1998), 173-179.
- SCHMIDT, Christian und Peter KLEINEBUDDE. „Influence of the granulation step on pellets prepared by extrusion/spheronization“, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 47 (1999), 405-412.
- SCHRÖDER, Martin und Peter KLEINEBUDDE. „Structure of disintegrating pellets with regard to fractal geometry“, *Pharmaceutical Research* 12 (1995), 1694-1700.
- SUZUKI, Tatsuya, Hiroshi KIKUCHI, Etsuo YONEMOCHI, Katsuhide TERADA und Keiji YAMAMOTO. „Interaction of microcrystalline cellulose and water in granules prepared by a high-shear mixer“, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 49 (2001a), 373-378.
- SUZUKI, Tatsuya, Hiroshi KIKUCHI, Shigeo YAMAMURA, Katsuhide TERADA und Keiji YAMAMOTO. „The change in characteristics of microcrystalline cellulose during wet granulation using a high-shear mixer“, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 53 (2001b), 609-616.
- THO, Ingunn, Peter KLEINEBUDDE und Sverre Arne SANDE. „Extrusion/spheronisation of pectin-based formulations. II. Effect of additive concentration in the granulation liquid“, *AAPS PharmSciTech* 2 (4) (2001), Artikel 27. <http://www.aapspharmscitech.org/pt0204/pt020427/pt020427.pdf> (27.07.2004).
- THO, Ingunn, Sverre Arne SANDE und Peter KLEINEBUDDE. „Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/ spheronisation“, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (2003), 371-380.